



TITLE:

停留精巣をともなったCornelia de Lange syndromeの1例

AUTHOR(S):

里見, 定信; 寺田, 為義; 片山, 喬

CITATION:

里見, 定信 ...[et al]. 停留精巣をともなったCornelia de Lange syndromeの1例. 泌尿器科紀要 1985, 31(7): 1203-1210

ISSUE DATE:

1985-07

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118542>

RIGHT:

停留精巣をともなった Cornelia de Lange syndrome の1例

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室（主任：片山 喬教授）

里 見 定 信
寺 田 為 義
片 山 喬

A CASE OF CORNELIA DE LANGE SYNDROME WITH RETENTIO TESTIS

Sadanobu SATOMI, Tameyoshi TERADA and Takashi KATAYAMA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine,

Toyama Medical and Pharmaceutical University

(Director: Prof. T. Katayama)

A 6-year-old boy whose chief complaint was retentio testis was referred to our clinic. He had mental retardation, shortness of stature of prenatal onset, retarded growth, microbrachycephaly, bushy eyebrows, long eyelashes, low-set ears and micromelia, and was diagnosed to have Cornelia de Lange syndrome.

As in most cases of Cornelia de Lange syndrome the cause of our case was not clear, and chromosome analysis showed a 46,XY constitution. In our case, we performed bilateral orchidopexy for retentio testis because of the problem of fertility and the danger of malignancy.

Cornelia de Lange syndrome is rare and the urologic literature dealing with this disease has never been reported in Japan.

The clinical features of this disease are discussed in the present report.

Key words: Cornelia de Lange syndrome, Retentio testis

緒 言 症 例

1933年オランダの女医 Cornelia de Lange¹⁾ が初めて、特徴的な顔貌、知能ならびに身体の発育障害、四肢の奇形などをともなった症例を Typus denerativus Amstelodamensis として報告して以来、同様の症状を有する疾患は一般に Cornelia de Lange syndrome（以下 CDLS と略す）と呼ばれている。本症の主症状は、特異な顔貌、身体および知能の発育障害、小頭症、睫毛密生、耳介の低位着生、短肢症、母指近位着生、足指の合指症などで、さらに泌尿器科学的な不定症状として性器の形成不全、停留精巣などが記載されている。今回われわれも停留精巣を合併した本症候群と思われる症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

患者：中○英○、男性、6歳
生年月日 1977年12月17日
初診：1984年6月14日
主訴 両側陰囊内精巣欠如
家族歴：患者は父33歳、母29歳の時の第2子である。両親・姉ともに正常で血族結婚はない。母親には流産および死産の既往はない。
既往歴および現病歴：在胎36週、生下時体重2,020gの早産未熟児で泣き声はなく、全身チアノーゼでApgar score 3点であった。出生時すでに顔貌が異様であったという。1978年春（生後3～4カ月）某院小児科でCDLSと確診される。その後感冒様症状、発熱が出現しやすく、3歳頃までずっと某院小児科に

通院していた。1981年12月某院外科で rt. inguinal hernia の手術を受け、手術中に右停留精巣を指摘され、同時に rt. orchidopexy を受ける。しかし1カ月後にもとにもどり、そのまま放置していた。

1984年4月某院泌尿器科を受診し、両側停留精巣、陰嚢形成不十分を指摘され、手術目的のため当科を受診した。

入院時現症：年齢は6歳8カ月であるが身体発育遅延がみられ、身長年齢は2歳6カ月に相当する (Table 1)。

顔貌は非常に特徴的で毛髪は濃く密で、生際は全体的に低くなっている。長くカールした睫毛、耳介の低位着生、薄い口唇、下がった口角、低い鼻、小顎症などがみられる。眉毛は濃い、CDLS でよく見られるように正中で癒合しているということはない (Fig. 1,2)。

四肢では小さい手足、短い指趾、第4・5指掌指症、両側猿線がみられる (Fig. 3)。

外陰部では、両側とも鼠径部低位停留精巣、陰嚢形成不十分、かすかな陰毛がみられる (Fig. 4)。

中枢神経系では、精神薄弱で言語は片言のみしか話せない。首のすわりは6カ月、おすわりは5歳で、ハイハイ、一人立ちはまだできない。自験例には、CDLS によくみられる低音で唸るような泣き声はなく、むしろ高調な泣き声を呈した。

入院時検査所見

1) 血液・血清学的検査、免疫・内分泌学的検査、尿検査：LDH、Al-P 高値を示す以外、とくに異常所見は認めない (Table 2)。

2) ECG、心エコー：異常は認めない。

3) 染色体核分析：末梢血リンパ球培養での染色体核分核は 46,XY と正常男性であった (Fig. 5)。

4) 眼科的検査：眼底は正常だが、乱視をともなった近視がみられた。

5) 脳波検査：異常は認めない。

6) 頭部 CT：大脳全体におよぶ萎縮がみられる (Fig. 6)。

7) IVP：pyelogram が腸管ガス像と重なり、鮮明ではないがとくに異常は認めない (Fig. 7)。

Table 1. 身体計測値

身長	88 cm	(110.6 cm)
体重	9.6 kg	(18.72 kg)
頭囲	47.5 cm	(51.1 cm)
胸囲	44.0 cm	(56.2 cm)

() 内は標準値

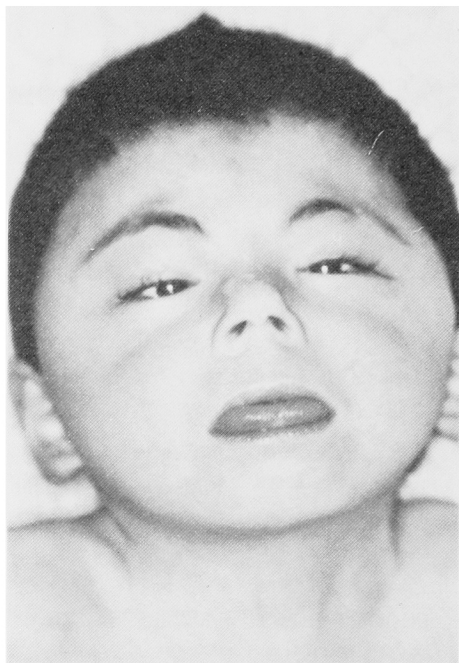


Fig. 1. 顔面写真：長くカールした睫毛、耳介の低位着生、薄い口唇、下がった口角がみられる。



Fig. 2. 頭部写真：毛髪は濃く密で、生際は全体的に低い。頭蓋は、小頭症である。

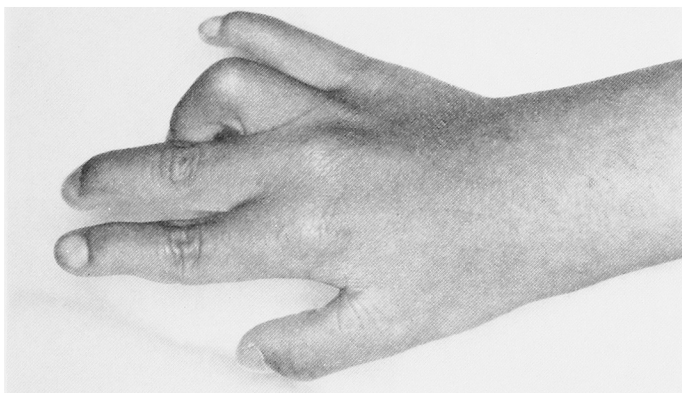


Fig. 3. 手指の写真 : 小さい手指, 短い指趾, 第4・5指攣指症がみられる.

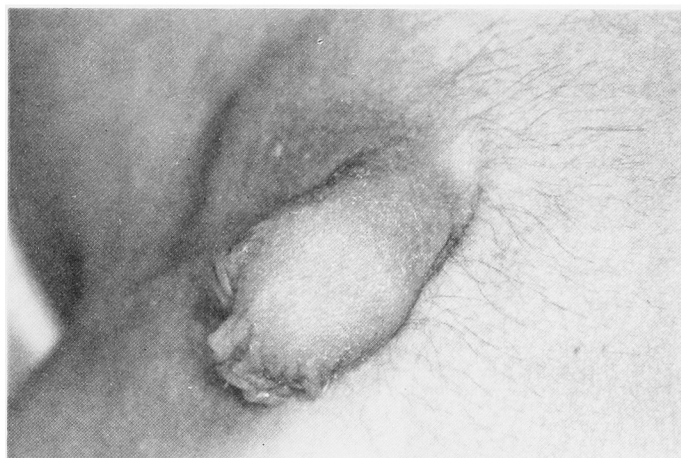


Fig. 4. 外陰部の写真 : 陰嚢形成不十分, かすかな陰毛がみられる.

8) UG 遺残子宮などの異常は認めない (Fig. 8).

臨床経過 : 1984年6月29日 bil. orchidopexy を施行したが, 精巣生検はおこなわなかった. 術後2カ月後の所見では, 両側精巣は陰嚢内に触れ, 大きさは両側とも2mlだった.

今後は半年ごとに, 両側精巣の発育経過, 血中ホルモンの変動などについて経過観察していく予定である.

考 察

CDLS は, 1933年オランダの女医 Cornelia de Lange が報告して以来, 欧米では約300例, 本邦では1963年に奥平²⁾ が報告して以来1978年までに58例³⁾, その後われわれの調べたものを含めて現在までに

101例しか報告されていないまれな症候群である. しかも文献的には, 小児科, 眼科, 産婦人科, 口腔外科としての報告が多く泌尿器科としての報告はこれまでみられていないようである. なお本症の発生頻度は報告者によりかなりばらつきはあるが, 生児出生30,000~50,000例に1例⁴⁾ または人口10万あたり0.5人といわれている.

本症候群には確立された診断基準はないので, ここで問題となるのはどれだけの症状の出現をみた時に本症の診断を下せるかということである. 一応 Cornelia de Lange¹⁾, Beck, B⁵⁾ などが独自の診断基準を作っているのをそれを示す (Table 3).

自験例は, Cornelia de Lange の診断基準によれば, 母指近位着生, 足指の合指症がない以外すべてをみたし, その他にも報告されている合併奇形を認める

Table 2. 入院時検査所見

末梢血液検査		TTT	
RBC	506×10 ⁴ /mm ³	Ch - E	4.6 U
Hb	13.8g/dl	Cholesterol	0.86 ΔpH
Ht	41.8 %	Na	208 mg/dl
MCV	83 μ ³	K	139 mEq/l
MCH	27.3 pg	Ca	4.7 mEq/l
MCHC	33.0 %	P	9.8 mg/dl
WBC	10300/mm ³	BUN	4.4 mg/dl
B	1.0 %	Creatinine	23 mg/dl
E	0 %	血糖	0.8 mg/dl
St.	5.0 %	免疫学的検査	
Seg.	53.0 %	Ig G	937 mg/dl
Lymph.	34.0 %	Ig A	142 mg/dl
Mon.	7.0 %	Ig M	134 mg/dl
Platelet	35.8×10 ³ /mm ³	Ig E	21 U/ml
血清学的検査		内分泌学的検査	
T. P.	7.6g/dl	T ₃	0.93ng/ml
A/G	1.62	T ₄	8.5 μg/dl
Alb.	61.8 %	TSH	2 μU/ml
α ₁ -Glob.	3.7%	GH	1 ng/ml
α ₂ "	11.6%	Prolactin	15 ng/ml
β "	10.9%	FSH	3 mIU/ml
γ "	12.0%	LH	4 mIU/ml
total Bilirubin	0.7 mg/dl	testosterone	0.5 ng/ml
direct Bilirubin	0.5 mg/dl	5α-DHT	0.05ng/ml
LDH	271 IU	LH-RH test	
GOT	19KU	0' 30' 60' 90' 120'	
GPT	10KU	FSH	3 6 12 14 mIU/ml
γ-GTP	7IU	LH	10 35 41 52 44 mIU/ml
Al-P	15.5KAU	尿検査	normal
ZTT	2.8 U		

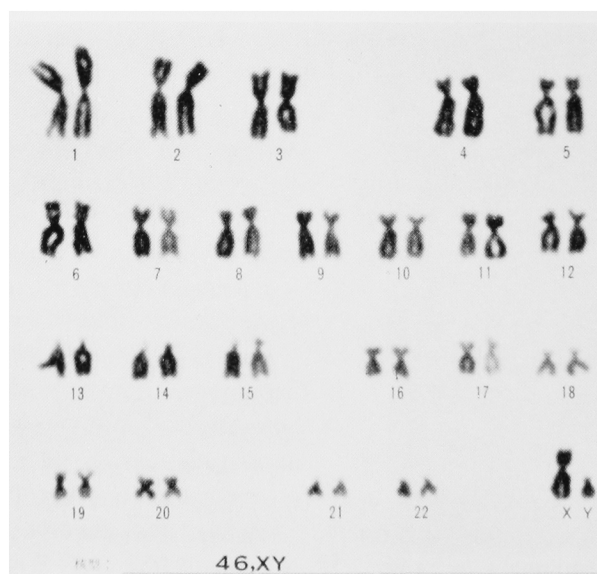


Fig. 5. 染色体核分析: 46,XY と正常である.

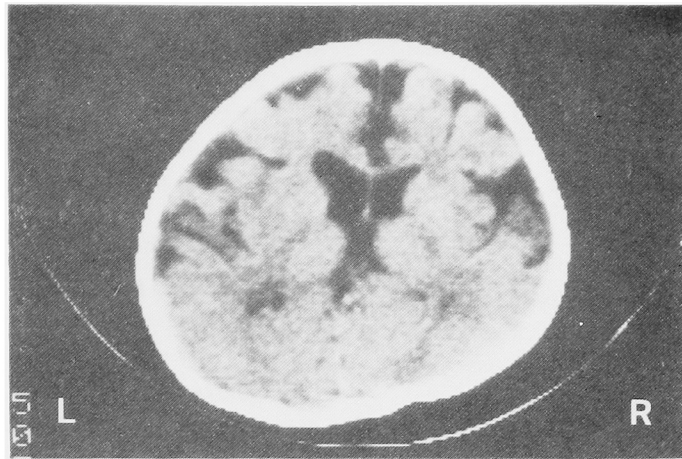


Fig. 6. 頭部 CT：大脳全体におよぶ萎縮がみられる。



Fig. 7. IVP：pyelogram が鮮明ではないが、特に異常は認められない。



Fig. 8. UG：遺残子宮などの異常は認めない。

ことから本症候群と診断できる。次に本邦の既報告例のうち20例について小島⁴⁾は、Ptacek⁶⁾の発育、中枢神経、頭蓋、下顎、鼻、口、泣き声、目、皮膚、下肢、上肢の11部位に区分した分類法にしたがい、主症状の頻度をみている。これを参考にして自験例についての主症状の有無をみたところ、全例に認められるという発育障害、精神薄弱、小さい鼻・前上方を向いた鼻孔、特徴ある口唇と口、密生した眉毛、長くカールした睫

毛はすべて自験例でも同様に認められた (Table 4)。

また現在まで報告されている異常検査所見⁷⁾と比較したが、自験例では LDH 高値を示すだけであった (Table 5)。

本症発生原因については現在まだ不明な点が多いが、障害は胎生4～7週以前に起こっていると考えられる⁸⁾。また患者同士が常にきわめて類似した顔貌を呈し、しかも多発性奇形でありながら多くの奇形や異常

所見が全ての患者にまとも現われておることより考えても単一で共通な原因が存在するものと考えられる。

外因的影響としては、放射線、風疹、トキソプラズマ症、インフルエンザ、感冒様症状、妊娠中毒症、膀胱炎、風邪薬、降圧剤、精神安定剤、抗ヒスタミン剤、

Table 3. Cornelia de Lange syndrome
の診断基準

Cornelia de Lange (1933)の診断基準

- | | |
|---------|----------|
| ①知能障害 | ⑥長い睫毛 |
| ②低出生体重 | ⑦耳介の低位着生 |
| ③発育障害 | ⑧短肢症 |
| ④小短頭症 | ⑨母指近位着生 |
| ⑤繁茂した眉毛 | ⑩足指の合併症 |

Beck. B. (1976)のCDLSの診断基準

- | | |
|-----------|------------|
| ①額の低い毛髪線 | ⑥濃い睫毛 |
| ②頭部の低い毛髪線 | ⑦眼の反蒙古症様傾斜 |
| ③長い人中 | ⑧上向いた鼻孔 |
| ④繁茂した眉毛 | ⑨半月形の口 |
| ⑤左右癒合した眉毛 | ⑩薄い前唇の口 |

10項目中8項目をみたせばCDLS

胃潰瘍治療剤、全身麻酔、黄体ホルモン剤などがあげられているが、自験例では環境因子となりうるものは見いだせなかった。

遺伝性については常染色体性劣性遺伝説⁹⁾が有力だが、多くの散発的発生、染色体異常の非特異性より多因子性遺伝を考えるものもある。本症候群では、Down症候群にみられるように同胞以上に類似した顔貌は当然染色体異常を疑わせるものであり、本邦では、窪田ら¹⁰⁾ (1970)がG群の大きさの余分の染色体(47, XY, G+)の1例を、村上ら¹¹⁾ (1973)が転座の1例を、藤沢ら¹²⁾が10番と13番の転座を報告している。しかし大多数の症例では染色体構成は正常であり、自験例でも46, XYと正常であった。

合併症としては、易感染性がみられ嚥下性肺炎に罹患しやすい。自験例でも生後より3歳頃まで感冒様症状が出現しやすかった。また停留精巣は欧米では本症候群の約60%¹³⁾に合併するといわれているが、本邦では本症候群に停留精巣を合併したという報告例は少ない。

本症候群の死因の多くは、乳幼児期の誤嚥と感染によるもので、感染による治療を適確におこなうことができれば生命的予後はさほど悪くない。ちなみに本症候群における最年長生存例は、現在のところ49歳の女

Table 4. 本邦報告例における主要症状、徴候の頻度

主要症状および徴候		頻度(%)	本症例の有無
発育	発育障害	100	+
	骨端発育遅延	92	—
中枢神経系	精神薄弱	100	+
	初期筋緊張亢進	92	—
頭部	小短頭症	88	+
下顎骨	小顎症	89	+
	著名な接合部融知	25	—
鼻	小さい鼻・前上方を向いた鼻孔	100	+
口	特徴ある口唇と口	100	+
泣き声	低くうなるような泣き声	94	—
眼	密生した眉毛	100	+
	長くカールした睫毛	100	+
	目の異常	41	+
皮膚	全身的多毛症	89	+
	大理石様皮膚・顔面チアノーゼ	67	+
	乳頭、臍の発育不全	83	—
下肢	小肢症	78	+
	第2—3趾合趾症	53	—
上肢	小肢症	89	+
	海豹状奇形、乏指症	29	+
	第5指彎指症	83	+
	猿線	82	+
	母指近位付着	88	—
	肘関節屈曲制限	83	—

Table 5. 文献上の異常検査所見

	本症例
1) ガンマーグロブリン低値	—
2) ガンマーグロブリン軽度高値	—
3) Ig G 低値	—
Ig M 高値	—
Ig A 高値	—
4) ベータグロブリン低値	—
5) 血漿グルタミン酸高値	—
6) 尿中(汎)アミノ酸低値	—
7) 腎機能低下	—
7') 低張尿	—
8) 尿素窒素高値	—
9) TSH低値	—
9') 下垂体前葉機能低下	—
10) PBI高値	—
11) PBI低値	—
12) 血中成長ホルモン高値	—
13) 尿中17KS・17OHCs軽度高値	—
14) GOT軽度高値	—
15) LDH高値	+
16) 白血球増多	—
17) リンパ球造成亢進	—
18) 貧血	—
18') 鎌状赤血球貧血	—
19) 母体羊水中5HIAA低値	—
20) 赤血球中galactose-1-phosphate uridyl transferase活性高値	—

性である¹⁴⁾。

本症候群に対する治療としては、根本的治療法はなく、すべて対症療法である。自験例では、停留精巣に対し、妊孕性の問題と悪性腫瘍の発生する危険性があるため両側精巣固定術をおこなった。

停留精巣の原因としては、Herbut¹⁵⁾ は1) 遺伝的要素が2%に認められること、2) 体格および性器の発育異常をともなった患者におこる内分泌の障害および不平衡による少数例、3) 解剖学的に Mesorchium の長いこと、精管、精管動脈の短いこと、陰嚢の発育不全、挙辜筋の発育不全、精巣導帯の発育障害、精巣下降中に認められる鼠径輪の欠除、精巣下降経路および鼠径輪と精巣との癒着などの機械的な通過障害の3つをあげているが、自験例であきらかに認められるのは陰嚢の発育不全ぐらいであり、むしろ CDLS の多発奇形のひとつとして停留精巣をとらえた方がよいと思われる。

結 語

6歳の男児で停留精巣をともなった CDLS と思われる症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて

報告した。

本症の診断に際し御教授を頂いた富山医科薬科大学小児科学教室の諸先生に深謝致します。なお、本論文の要旨は第323回日本泌尿器科学会北陸地方会において報告した。

文 献

- 1) De Lange C : Sur un type nouveau de de'ge'neration (typus Amstelodame'nsis). Arch. Med. Enf. **36**: 713~718, 1933
- 2) 奥平昌彦・寺島誠一・富山良雄・長基 顕 : Cornelia de Lange 症候群の1例. 小児科診療 **26**: 769, 1963
- 3) 河合 幹・鍋谷秀信・杉浦正幸・栗田賢一・織家茂・下郷和雄・富武 司・宮田隆夫 : 口蓋裂を合併した Cornelia de Lange 症候群の2症例. 日口腔外会誌 **29** (7): 1292~1298, 1983
- 4) 小島滋恒 : Cornelia de Lange syndrome, 小児内科 vol. **15**: 160~162, 1983
- 5) Beck B: Epidemiology of Cornelia de Lange syndrome. Acta Paediatr Scand **65**: 631~638, 1976
- 6) Ptacek LJ, Opitz JM, Smith DW, Gerritsen T and Waisman HA The Cornelia de Lange syndrome. J Pediatr. **63**: 1000~1020, 1963
- 7) 金子啓二郎・村本順一・渕之上祥徳・野口博史・佐久本薫・坂田道子・飯野 宏・丸田博美・詠田由美 : Cornelia de Lange syndrome の1症例. 産科と婦人科 **50** (2): 217~225, 1983
- 8) 小池麒一郎・馬場国太郎・金谷正明・堀田 煒・山田隆城・土手 剛 : Cornelia de Lange 症候群の一部検例並びに文献的考察. 日本小児科学会雑誌 **73**: 10~24, 1969
- 9) Opitz JM and Smith DW : Familial de Lange Syndrome with chromosome abnormalities. Pediatrics **37**: 1028~1029, 1966
- 10) 窪田義弘・岡田良甫・松井一郎・林 豊・高沢博 : 染色体異常をともなった Cornelia de Lange 症候群の1剖検例. 日本小児科学会雑誌 **74**: 1~9, 1970
- 11) 村上龍助・早野昌毅・木花厚生・児玉壮一・松永剛典 : Cornelia de Lange 症候群の2例. 小児科診療 **36** (11): 1479~1486, 1973
- 12) 藤沢知雄・川戸英彦・西村 宏・日暮 真 : C/D 転座を伴った Cornelia de Lange 症候群と思

- われる1例. 小児科診療 41 (2):209~214, 1978
- 13) Smith DW and Jones KL De Lange syndrome, Recognizable patterns of human malformation, Smith D. W. third edition, VolumeVII, 76~77. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1982
- 14) 福嶋義光・黒木良和: Cornelia de Lange 症候群日本臨床 40: 166~167, 1982
- 15) Herbut PA: Urological Pathology vol. 2, 1103, Lea & Febiger Co. 1952

(1984年11月26日受付)